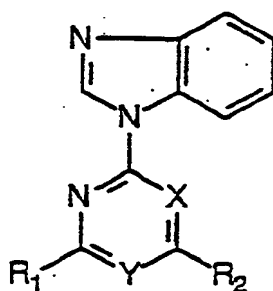




<p>(51) 国際特許分類 C07D 403/04, 403/14, 413/14, A61K 31/5377, 31/541, 31/553, A61P 35/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/43385</p> <p>(43) 国際公開日 2000年7月27日 (27.07.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/00348</p> <p>(22) 国際出願日 2000年1月25日 (25.01.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/16216 1999年1月25日 (25.01.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 全薬工業株式会社 (ZENYAKU KOGYO KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒103-0022 東京都中央区日本橋室町3丁目2番9号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 川島誠一郎(KAWASHIMA, Seiichiro)[JP/JP] 松野俊行(MATSUNO, Toshiyuki)[JP/JP] 矢口信一(YAGUCHI, Shinichi)[JP/JP] 土田良雄(TSUCHIDA, Yoshio)[JP/JP] 笹原宏也(SASAHARA, Hiroya)[JP/JP] 渡辺哲夫(WATANABE, Tetsuo)[JP/JP] 稲葉昌弘(INABA, Masahiro)[JP/JP] 〒178-0062 東京都練馬区大泉町2丁目33番7号 全薬工業株式会社 研究所内 Tokyo, (JP)</p>	<p>(74) 代理人 弁理士 山田恒光, 外(YAMADA, Tsunemitsu et al.) 〒101-0047 東京都千代田区内神田三丁目5番3号 矢萩第二ビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: HETEROCYCLIC COMPOUNDS AND ANTITUMOR AGENTS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT</p> <p>(54)発明の名称 複素環式化合物及びそれを有効成分とする抗腫瘍剤</p> <div data-bbox="613 1310 1166 1646"><p>(I)</p></div> <p>(57) Abstract Heterocyclic compounds represented by general formula (I) wherein benzimidazole is attached as a substituent to s-triazine or pyrimidine, wherein X and Y represent each nitrogen, or one of X and Y represents nitrogen while the other represents C-R₃ (wherein R₃ represents hydrogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylthio, carboxy(C₁₋₆ alkyl) or C₁₋₆ alkoxycarbonyl(C₁₋₆ alkyl)); R₁ represents morpholino or pyrrolidinyl; and R₂ represents morpholino, thiomorpholino, pyrrolidinyl, aziridinyl, piperazinyl, azetidiny, oxazolidinyl or perhydrooxazepinyl, provided that when R₁ and R₂ are both unsubstituted morpholino, then Y is C-R₃ wherein R₃ is C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylthio, carboxy(C₁₋₆ alkyl) or C₁₋₆ alkoxycarbonyl(C₁₋₆ alkyl).</p>		

一般式 (I)



[式中、X、Yはいずれも窒素原子、或いはいずれか一方が窒素原子で他方がC-R₃ (R₃は水素原子、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオ、カルボキシC₁-C₆アルキル又はC₁-C₆アルコキシカルボニルC₁-C₆アルキル)を表し、R₁はモルホリノ又はピロリジニル、R₂はモルホリノ、チオモルホリノ、ピロリジニル、アジリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキサゾリジニル又はパーヒドロオキサゼピニルを表す。ただし、R₁、R₂がいずれも無置換のモルホリノの場合は、YがC-R₃であり、R₃がC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオ、カルボキシC₁-C₆アルキル又はC₁-C₆アルコキシカルボニルC₁-C₆アルキルである。]で示されるs-トリアジン又はピリミジンにベンズイミダゾールが置換した複素環式化合物。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

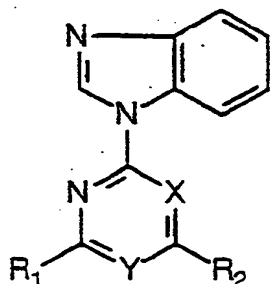
AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KR	韓国	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク			RO	ルーマニア		

明 細 書

複素環式化合物及びそれを有効成分とする抗腫瘍剤

技術分野

本発明は一般式 (I)



[式中、X、Yはいずれも窒素原子、或いはいずれか一方が窒素原子で他方がC-R₃ (R₃は水素原子、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオ、カルボキシC₁-C₆アルキル又はC₁-C₆アルコキシカルボニルC₁-C₆アルキル)を表し、R₁はモルホリノ又はピロリジニル (ヒドロキシC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキルで1~2置換されていてもよい)、R₂はモルホリノ (3~4のC₁-C₆アルキル、水酸基又はアミノC₁-C₆アルキルで置換されていてもよく或いはメチレンで架橋されていてもよい)、チオモルホリノ (メチレンで架橋されていてもよい)、ピロリジニル (C₁-C₆アルキル、ヒドロキシC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシカルボニル、C₁-C₆アルキルカルボニルオキシ又はベンゾイルオキシで置換されていてもよい)、アジリジニル (C₁-C₆アルキルで置換されていてもよい)、ピペラジニル (モルホリノカルボニルで置換されている)、アゼチジニル、オキサゾリジニル又はパーヒドロオキサゼピニル (C₁-C₆アルキルで置換されていてもよい)を表す。ただし、R₁、R₂がいずれも無置換のモルホリノの場合は、YがC-R₃であり、R₃がC₁-C₆アルキル、

C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 アルキルチオ、カルボキシ C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 アルコキシカルボニル C_1-C_6 アルキルである。]

で示される s-トリアジン又はピリミジンにベンズイミダゾールが置換した複素環式化合物又はその薬学的に許容される塩、並びにその複素環式化合物を有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

背景技術

s-トリアジン [1,3,5-トリアジン] 誘導体、ピリミジン誘導体は、従来、合成樹脂、合成繊維、染料又は農薬の各分野で研究され、数多くの化合物が合成されている。また、医薬の分野では抗腫瘍、抗炎症、鎮痛、鎮痙等の各領域で研究され、特に抗腫瘍剤トリエチレンメラミン (Triethylenemelamine:TEM) のアナログとして開発されたヘキサメチルメラミン (Hexamethylmelamine:HMM) が良く知られている [B. L. Johnson et al. Cancer, 42: 2157-2161 (1978)]。

TEM はアルキル化剤として公知であり、殺細胞作用に基づく抗腫瘍作用を持つ s-トリアジン誘導体である。また、HMM は既に欧州において卵巣癌、肺小細胞癌に対する適応を持つ薬剤として市販されており、その固形癌に対する作用が注目されている。

更に、s-トリアジン誘導体の中には、殺細胞作用と選択的アロマテース阻害作用を併せ持つイミダゾリル-s-トリアジン誘導体があり、エストロゲン依存性疾患（子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症、良性乳房症、子宮内膜癌、乳癌等）の治療剤として提案されている (PCT 国際公開公報 W093/17009)。

しかしながら、HMM の固形癌に対する抗腫瘍スペクトルや抗腫瘍活性の強さについてはまだ改善の余地が残されている。また、イミダゾリル-

s-トリアジン誘導体については、殺細胞作用に比べてアロマテース阻害作用が相当強く、エストロゲン依存性疾患以外の癌患者に応用した場合、エストロゲンの欠乏による月経異常等の副作用発現につながることも考えられその応用範囲が限定されることから、アロマテース阻害作用を持たずに固形癌に対して有効な薬剤の開発が望まれていた。

発明の開示

本発明者らは、HMMの抗腫瘍スペクトル拡大や抗腫瘍作用の増強を目的としてs-トリアジン及びピリミジン誘導体を鋭意研究した結果、驚くべきことに、ベンズイミダゾールの置換した一般式(I)で表される複素環式化合物がアロマテース阻害作用なしに従来のs-トリアジン誘導体、ピリミジン誘導体と比べて明らかに強い抗腫瘍作用を有することを見出して本発明を完成した。

本発明の複素環式化合物は前記一般式(I)で示されるが、この式中の各記号の定義に使用する語句の意味と例を以下に説明する。

「 C_1-C_6 」とは限定がなければ炭素数1~6個を有する基を意味する。

「 C_1-C_6 アルキル」としてはメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基が挙げられる。

「アミノ C_1-C_6 アルキル」とは、上記「 C_1-C_6 アルキル」で定義される基のいずれかの炭素原子にアミノ基が結合した基を意味する。

「ヒドロキシ C_1-C_6 アルキル」とは、上記「 C_1-C_6 アルキル」で定義される基のいずれかの炭素原子にヒドロキシ基が結合した基を意味する。

「 C_1-C_6 アルキルチオ」とは、上記「 C_1-C_6 アルキル」で定義される基が結合したチオ基を意味する。

「カルボキシ C_1-C_6 アルキル」とは、上記「 C_1-C_6 アルキル」で定義される基のいずれかの炭素原子にカルボキシル基が結合した基を意味する。

「 C_1-C_6 アルコキシ」としてはメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*iso*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、*n*-ヘキシルオキシ等の直鎖又は分枝鎖状のアルコキシ基が挙げられる。

「 C_1-C_6 アルコキシカルボニル」とは、上記「 C_1-C_6 アルコキシ」で定義される基が結合したカルボニル基を意味する。

「 C_1-C_6 アルコキシカルボニル C_1-C_6 アルキル」とは、上記「 C_1-C_6 アルキル」で定義される基のいずれかの炭素原子に上記「 C_1-C_6 アルコキシカルボニル」で定義される基が結合した基を意味する。

本発明の化合物としては、例えば、以下の化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。

- ・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-(2,3,6-トリメチルモルホリノ)-1,3,5-トリアジン
- ・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(*trans*-2,5-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン
- ・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(*cis*-2,5-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン
- ・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-(2,3,5,6-テトラメチルモルホリノ)-1,3,5-トリアジン
- ・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-メチルアジリジン-1-イル)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン
- ・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-[(*S*)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル]-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン
- ・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジ[(*S*)-2-ヒドロキシメチルピロ

リジン-1-イル]-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-モルホリノカルボニルピペラジン-1-イル)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イル)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-(2-アミノメチル-5, 6-ジメチルモルホリノ)-4-(ベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-(アゼチジン-1-イル)-4-(ベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-[2-(3-アミノプロピル)モルホリノ]-4-(ベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-[2-(4-アミノブチル)モルホリノ]-4-(ベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-(2-アセトキシメチルピロリジン-1-イル)-4-(ベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2, 5-メタノチオモルホリノ)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-(パーヒドロ-1, 4-オキサゼピン-4-イル)-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-(パーヒドロ-2-メチル-1, 4-オキサゼピン-4-イル)-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-(1, 3-オキサゾリジン-3-イル)-1, 3, 5-トリアジン

・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-ベンゾイルオキシメチルピロリジン-1-イル)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン

- ・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-ヒドロキシモルホリノ)-6-モルホリノ-1, 3, 5-トリアジン
- ・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-5-メチル-4, 6-ジモルホリノピリミジン
- ・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-5-メチルチオ-4, 6-ジモルホリノピリミジン
- ・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-5-エトキシカルボニルメチル-4, 6-ジモルホリノピリミジン
- ・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-5-カルボキシメチル-4, 6-ジモルホリノピリミジン
- ・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2, 3-ジメチルモルホリノ)-5-メチルチオ-6-モルホリノピリミジン
- ・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-5-メトキシ-4, 6-ジモルホリノピリミジン
- ・ 2-(アゼチジン-1-イル)-4-(ベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノピリミジン
- ・ 2-(2-アミノメチル-5, 6-ジメチルモルホリノ)-4-(ベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノピリミジン
- ・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-(2, 3, 6-トリメチルモルホリノ)ピリミジン
- ・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2, 5-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン
- ・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2, 5-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン
- ・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-(2, 3, 5, 6-テトラメチルモルホリノ)ピリミジン

ルモルホリノ)ピリミジン

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-メチルアジリジン-1-イル)-6-モルホリノピリミジン

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-[(S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル]-6-モルホリノピリミジン

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジ[(S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル]ピリミジン

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-モルホリノカルボニルピペラジン-1-イル)-6-モルホリノピリミジン

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イル)-6-モルホリノピリミジン

・2-[2-(3-アミノプロピル)モルホリノ]-4-(ベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノピリミジン

・2-[2-(4-アミノブチル)モルホリノ]-4-(ベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノピリミジン

・2-(2-アセトキシメチルピロリジン-1-イル)-4-(ベンズイミダゾール-1-イル)ピリミジン

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,5-メタノモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-(パーヒドロ-1,4-オキサゼピン-4-イル)ピリミジン

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-ベンゾイルオキシメチルピロリジン-1-イル)-6-モルホリノピリミジン

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-(パーヒドロ-2-メチル-1,4-オキサゼピン-4-イル)ピリミジン

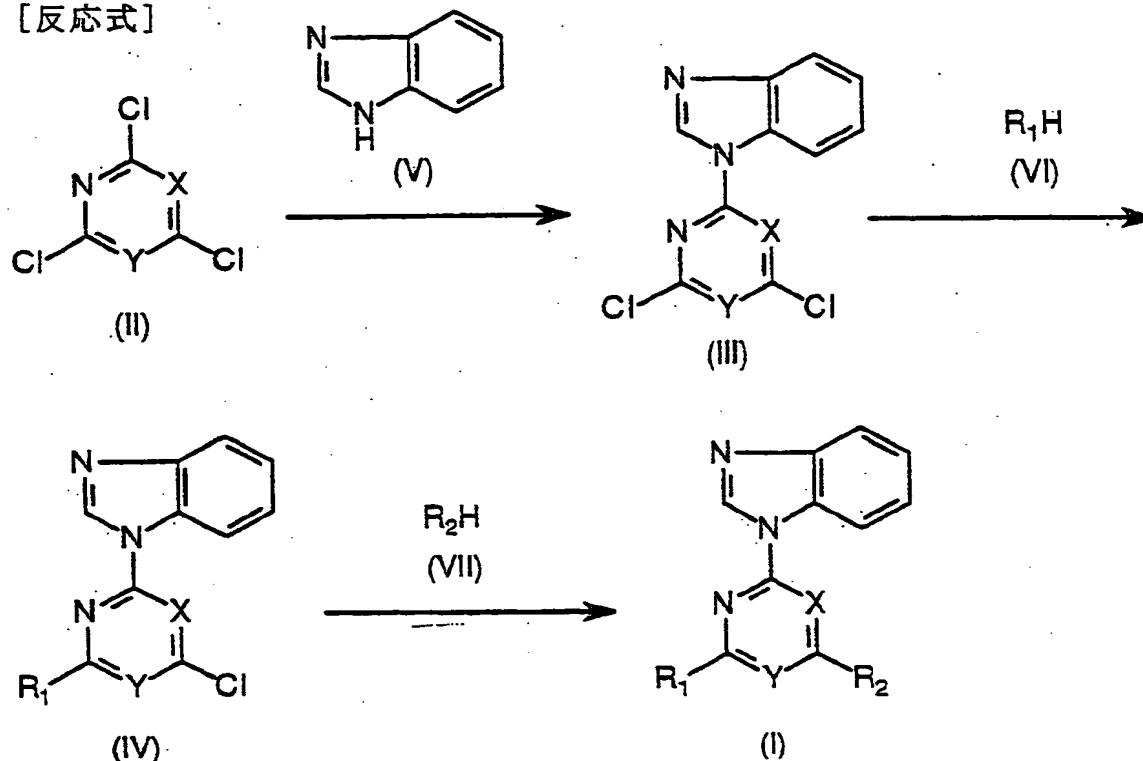
本発明の化合物は、その構造中に不斉炭素原子を有する場合、不斉炭素原子由来の異性体及びそれらの混合物（ラセミ体）が存在するが、それらはいずれも本発明の化合物に含むものとする。

又、本発明の化合物は薬学的に許容される塩として酸付加塩の形体をとってもよい。適当な酸付加塩としては、無機酸塩では例えば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等、有機酸塩では例えば酢酸塩、シュウ酸塩、プロピオン酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、ピルビン酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、桂皮酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、サリチル酸塩等が用いられる。

[製造工程]

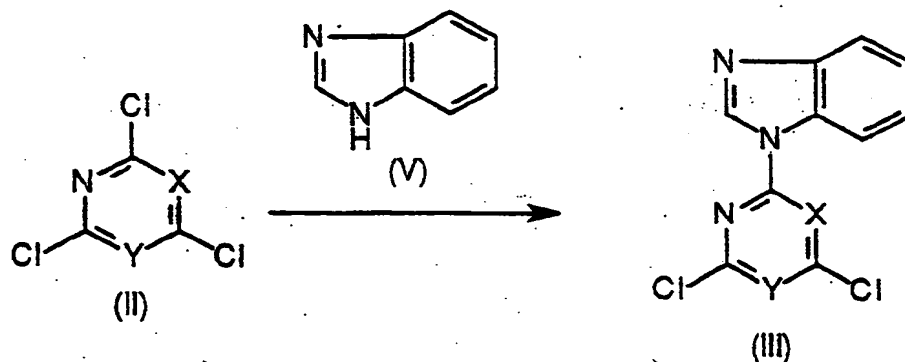
一般式（I）で表される本発明の化合物は、下記反応式に示されるように塩化シアヌル又は2,4,6-トリクロロピリミジン（化合物II）を出発原料としてベンズイミダゾール（化合物V）、 R_1H （化合物VI）及び R_2H （化合物VII）を順次反応させることにより製造することができる。

[反応式]

(式中、 R_1 、 R_2 、 X 、 Y は前記定義に同じ)

以下に各々の製造工程を説明する。

1) 中間体 III の製造工程(i)



・・・反応式(i)

(式中、 X 、 Y は前記定義に同じ)

溶媒中、塩化水素捕捉剤の存在下で、塩化シアヌル又は2,4,6-トリクロロピリミジン(化合物II)とベンズイミダゾール(化合物V)を反応させることにより中間体IIIが得られる。

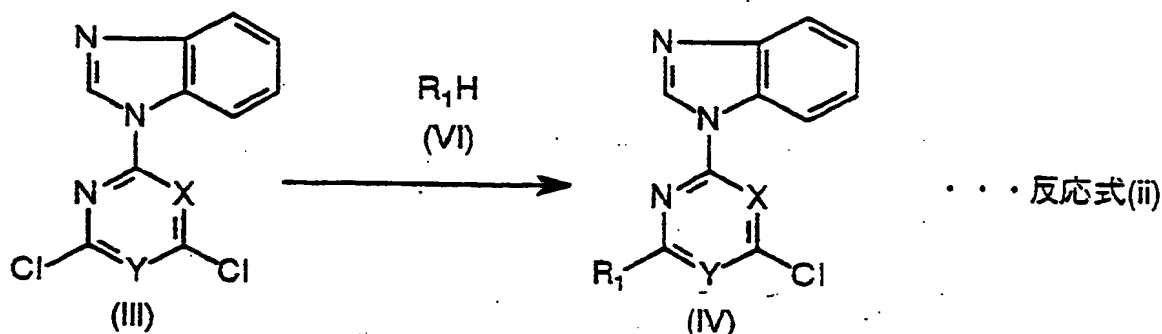
この反応で用いる塩化水素捕捉剤としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン又は

ピリジン等が挙げられ、溶媒としてはアセトン、トルエン、ヘキサン、キシレン、ジオキサン、テトラヒドロフラン又はジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)等が挙げられる。

この反応においては、化合物 II 1 モルに対して 0.5~1.2 モルの化合物 V を 0.5~2 モルの塩化水素捕捉剤の存在下で -15°C ~ -5°C の温度で 0.5~2 時間、更に室温で 5~50 時間反応させる。

なお、化合物 V のベンズイミダゾールを塩化水素捕捉剤として用いることもできる。

2) 中間体 IV の製造工程 (ii)



(式中、 R_1 、 X 、 Y は前記定義に同じ)

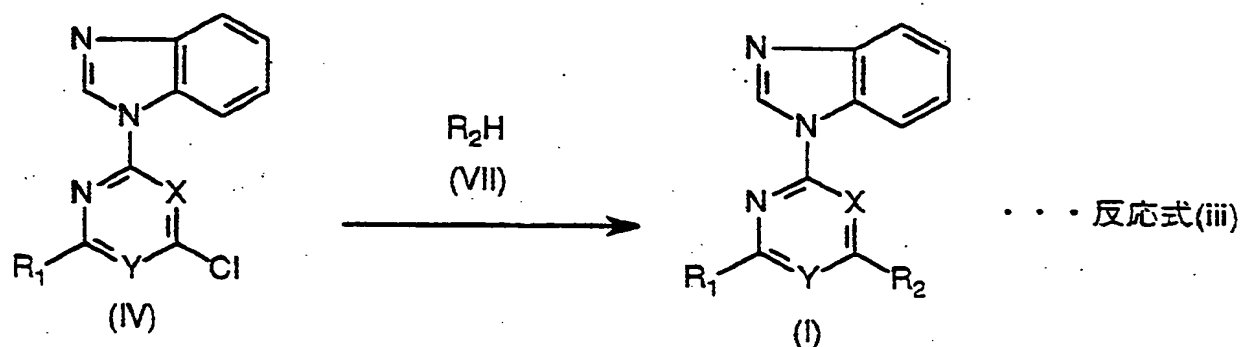
溶媒中、塩化水素捕捉剤の存在下で、前記製造工程 (i) で得られた中間体 III と R_1H (化合物 VI) を反応させることにより中間体 IV が得られる。

この反応で用いる塩化水素捕捉剤としては、前記製造工程 (i) の塩化水素捕捉剤と同じものが挙げられ、溶媒としては DMF、アセトン、トルエン、キシレン、ジクロロエタン、ジクロロメタン等が挙げられる。

この反応においては、中間体 III 1 モルに対して 0.5~1.2 モルの化合物 VI を 0.5~3 モルの塩化水素捕捉剤の存在下で -5°C ~ 0°C の温度で 0.5~3 時間、更に室温で 5~50 時間反応させる。

なお、化合物 VI の R_1H を塩化水素捕捉剤として用いることもできる。

3) 化合物 (I) の製造工程 (iii)



(式中、 R_1 、 R_2 、 X 、 Y は前記定義に同じ)

溶媒中、前記製造工程(ii)で得られた中間体 IV に塩化水素捕捉剤の存在下、 R_2H (化合物 VII) を反応させることにより、本発明の化合物 (I) が得られる。

この反応で用いる塩化水素捕捉剤としては、前記製造工程(i)の塩化水素捕捉剤と同じものが挙げられ、溶媒としては DMF、ジメチルスルホキシド (DMSO)、キシレン、ジクロロエタン等が挙げられる。

この反応においては、中間体 IV 1 モルに対して 1～5 モルの R_2H (化合物 VII) を室温～140℃で 0.1～16 時間反応させる。尚、塩化水素捕捉剤の存在下で反応させる場合は、中間体 IV 1 モルに対して 1～5 モルの塩化水素捕捉剤を用いる。なお、化合物 VII の R_2H を塩化水素捕捉剤として用いることもできる。

ただし、化合物 (I) の製造に当たって化合物 VI と化合物 VII が同一の場合は、製造工程(ii)、(iii)を一段階で行い化合物 (I) を得ることができる。その場合は、化合物 III 1 モルに対して 2～10 モルの化合物 VI 又は VII を用いて -10℃～5℃で 0.1～5 時間反応させ、さらに室温～120℃で 3～50 時間反応させる以外は前記製造工程(ii)の反応条件に従う。

また、前記製造工程(i)、(ii)、(iii)は、順序が入れ替わることも可能であり、その際の反応条件の変更は当業者にとって自明な範囲で行うことができる。

なお、上記各工程で得られる生成物は必要に応じて通常の方法、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー等で分離精製することができる。

本発明の一般式（I）の化合物の酸付加塩は、当該技術分野で周知の各種の方法によって製造することができる。用いる適当な酸としては、無機酸では例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、硝酸、リン酸等、有機酸では例えば酢酸、シュウ酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等が挙げられる。

次に、一般式（I）で表される本発明の化合物の抗腫瘍効果を説明する。なお、試験1における被験化合物番号は後記実施例の化合物番号に対応する。

また、比較化合物として以下のs-トリアジン系の抗腫瘍剤又はエストロゲン依存性疾患治療剤を用いた。

化合物A：2-(ペンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-
トリアジン

〔国際公開公報(W093/17009)記載の代表例〕

化合物B：ヘキサメチルメラミン(HMM)

化合物C：ヒドロキシメチルペンタメチルメラミン(HMPMM:HMMの代謝
活性型)

試験1

HEPES緩衝液(25mM)及びカナマイシン(0.1mg/ml)を加えたRPMI1640培地に10%牛胎児血清を加えた培養液中で37℃、5%炭酸ガスの条件下で継代維持したMCF-7ヒト乳癌細胞を試験に用いた。この細胞は培養液にトリブ

シン/EDTA を加えて単細胞浮遊液とし、細胞数を 1 ml 当たり 4.0×10^4 個に調整した。また、被験化合物は DMSO に溶解した後 RPMI1640 培地にて希釈して濃度を $2.0 \times 10^{-4} \sim 2.0 \times 10^{-9} \text{M}$ に調整した。

96 穴マイクロプレートに 1 ウェル当りこの細胞懸濁液 0.1 ml と試料溶液を入れ、5 % 炭酸ガス中、37℃ で 72 時間培養した。

種々の試料濃度での増殖阻害度から 50 % 増殖阻害濃度 ($\text{GI}_{50} \mu\text{M}$) を算出し、その結果を下記表 1 に示す。

表 1

被験化合物	$\text{GI}_{50} (\mu\text{M})$	被験化合物	$\text{GI}_{50} (\mu\text{M})$
化合物 1	1.7	化合物 2 1	3.1
化合物 2	2.0	化合物 2 2	4.2
化合物 3	2.2	化合物 2 3	2.9
化合物 4	2.0	化合物 2 5	4.9
化合物 5	7.9	化合物 2 7	4.5
化合物 6	5.1	化合物 2 8	2.1
化合物 7	5.1	化合物 2 9	1.1
化合物 9	1.5	化合物 A	20
化合物 1 0	6.5	化合物 B	>100
化合物 1 2	5.9	化合物 C	>50
化合物 1 8	5.8		

上記試験結果から、本発明の化合物はヒト乳癌細胞に対して、公知の比較化合物 A、B、C に比べ明らかに優れた抗腫瘍作用を有することが判明した。なお、本発明の一般式 (I) で R_1 がモルホリノ、 R_2 がメチルが 3 ~ 4 置換したモルホリノ又はメチルで置換されていてもよいパーヒドロオキサゼピニルである化合物が、特に優れた活性を示した。

また、本発明の化合物はヒト非小細胞性肺癌細胞、ヒト結腸癌細胞を用いた *in vitro* 試験においても有効であったため、各種ヒト固形癌治療への

応用が期待される。

試験 2

急性毒性は BDF₁ 雄性マウス (6 週齢、体重 25 ± 2.5 g) に本発明の化合物 17 を 1 % ヒドロキシプロピルセルロース添加の蒸留水にて調整して経口投与し、14 日間観察して LD₅₀ を求めた。その結果、LD₅₀ は 400~800mg/kg であった。

次に、本発明の化合物を哺乳類とりわけ人に適用する場合の投与方法、剤型、投与量について説明する。

本発明の化合物は経口的又は非経口的に投与可能であり、経口投与の剤型としては錠剤、コーティング錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、マイクロカプセル剤、シロップ剤等が、又非経口投与の剤型としては注射剤 (用時溶解して用いる注射用凍結乾燥剤を含む)、坐剤等が使用できる。これらの剤型の調製は薬学的に許容される賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、懸濁化剤、乳化剤、防腐剤、安定化剤及び分散剤、例えば乳糖、白糖、でんぷん、デキストリン、結晶セルロース、カオリン、炭酸カルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、蒸留水又は生理食塩水を用いて行われる。

投与量は患者の症状、年齢、体重等に応じて異なるが、成人に対する一日量として 200~2,000mg を 2~3 回に分けて投与することができる。

発明を実施するための最良の形態

次に、本発明化合物の実施例を示し更に具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

実施例 1)

2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-(2,3,6-トリメチルモルホリノ)-1,3,5-トリアジン (化合物 1)

(1) 塩化シアヌル 10.0g(54mmol)のアセトン溶液(100ml)を -5°C に冷却し、トリエチルアミン 4.7ml(49mmol)をゆっくり滴下し、さらにモルホリン 7.5g(54mmol)をゆっくり滴下した。この反応液を同温度で1時間攪拌したのち室温で1時間攪拌した。反応溶液に水(500ml)を加え、析出した結晶を口取し、少量のアセトンで洗浄し、乾燥すると、融点 $155^{\circ}\text{C}\sim 157^{\circ}\text{C}$ の 2,4-ジクロロ-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジンを無色結晶として 9.7g(収率:69%) 得た。

(2) 得られた 2,4-ジクロロ-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン 6.0g(25mmol)の DMF 溶液(100ml)を -5°C に冷却し、無水炭酸カリウム 5g(36mmol)及びベンズイミダゾール 3.0g(35mmol)を加えて 30 分間攪拌した後、更に室温で 15 時間攪拌した。反応溶液に水(500ml)を加え、析出した結晶を口取し、少量のアセトンで洗浄し、乾燥すると、融点 $201^{\circ}\text{C}\sim 203^{\circ}\text{C}$ の 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-クロロ-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジンを無色結晶として 5.2g(収率:64%) 得た。

(3) 得られた 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-クロロ-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン 320mg(1.0mmol)の DMF 溶液(20ml)に、炭酸カリウム 430mg(3.2mmol)と 2,3,6-トリメチルモルホリン 170mg(1.3mmol)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、得た残渣に酢酸エチルと水を加えて振りまぜ、分離した有機層を水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより題記化合物を無色結晶として 360mg(収率:88%) 得た。

融点: $147\sim 150^{\circ}\text{C}$

NMR(CDCl_3) δ : 1.1-1.5(9H, m), 2.7-3.0(1H, m), 3.4-3.6(1H, m), 3.7-4.0(8H, m), 4.1-4.3(1H, m), 4.4-4.7(2H, m), 7.3-7.4(2H, m), 7.7-7.9(1H,

m), 8.3-8.4 (1H, m), 8.98 (1H, s)

MS m/z : 409 (M^+)

実施例 1) と同様にして、相当する出発原料から下記化合物を製造した。

・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2,5-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 2)

性状：無色結晶

融点：167~170℃

NMR($CDCl_3$) δ : 1.2-1.4 (6H, m), 2.8-3.0 (1H, m), 3.5-4.0 (11H, m), 4.3-4.6 (1H, m), 4.7-4.9 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 8.3-8.4 (1H, m), 8.98 (1H, s)

MS m/z : 395 (M^+)

・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2,5-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 3)

性状：無色結晶

融点：173~178℃

NMR($CDCl_3$) δ : 1.31 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 1.39 (3H, d, $J=6\text{Hz}$), 3.5-3.7 (2H, m), 3.8-4.3 (11H, m), 4.6-4.8 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 8.3-8.4 (1H, m), 8.98 (1H, s)

MS m/z : 395 (M^+)

・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-(2,3,5,6-テトラメチルモルホリノ)-1,3,5-トリアジン (化合物 4)

性状：無色結晶

融点：154~156℃

NMR($CDCl_3$) δ : 1.2-1.6 (12H, m), 2.8-3.0 (1H, m), 3.5-4.0 (10H, m), 4.6-4.9 (1H, m), 7.3-7.4 (2H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 8.3-8.4 (1H, m),

8.98 (1H, s)

MS m/z : 413 (M^+)

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-[(S)-2-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル]-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 6)

性状 : 無色結晶

融点 : 108~110℃

($CDCl_3$) δ : 1.8-2.3 (4H, m), 3.6-4.0 (12H, m), 4.4-4.6 (1H, m), 5.0-5.1 (1H, m), 7.3-7.5 (2H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 8.4-8.5 (1H, m), 8.97 (1H, s)

MS m/z : 381 (M^+)

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(4-モルホリノカルボニルピペラジン-1-イル)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 7)

性状 : 無色結晶

融点 : 230~232℃

($CDCl_3$) δ : 3.2-3.5 (8H, m), 3.6-4.1 (16H, m), 7.3-7.5 (2H, m), 7.7-7.9 (1H, m), 8.3-8.5 (1H, m), 8.97 (1H, s)

MS m/z : 479 (M^+)

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-メトキシカルボニルピロリジン-1-イル)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 8)

性状 : 無色結晶

融点 : 135~137℃

($CDCl_3$) δ : 2.0-2.5 (4H, m), 3.6-4.1 (13H, m), 4.4-4.8 (1H, m), 7.3-7.5 (2H, m), 7.7-7.9 (1H, m), 8.3-8.5 (1H, m), 8.9-9.0 (1H, m)

MS m/z : 409 (M^+)

・2-(2-アセトキシメチルピロリジン-1-イル)-4-(ベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 21)

融点 : 83~85℃

NMR(CDCl₃) δ : 2.0-2.2(7H, m), 3.7-4.0(10H, m), 4.1-4.3(1H, m), 4.4-4.5(1H, m), 4.6-4.7(1H, m), 7.3-7.4(2H, m), 7.8-7.9(1H, m), 8.4-8.5(1H, m), 9.0-9.1(1H, m)

MS m/z : 423(M⁺)

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,5-メタノチオモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 22)

融点 : 182~184℃

NMR(CDCl₃) δ : 2.0-2.1(1H, m), 2.2-2.4(1H, m), 3.0-3.3(2H, m), 3.7-4.0(11H, m), 5.1-5.3(1H, m), 7.3-7.4(2H, m), 7.7-7.9(1H, m), 8.4-8.5(1H, m), 8.9-9.0(1H, m)

MS m/z : 395(M⁺)

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-(パーヒドロ-1,4-オキサゼピン-4-イル)-1,3,5-トリアジン (化合物 23)

融点 : 200~204℃

NMR(CDCl₃) δ : 2.0-2.2(2H, m), 3.7-4.0(16H, m), 7.3-7.4(2H, m), 7.8-7.9(1H, m), 8.3-8.5(1H, m), 8.9-9.0(1H, m)

MS m/z : 381(M⁺)

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-(1,3-オキサゾリジン-3-イル)-1,3,5-トリアジン (化合物 24)

融点 : 178~180℃

NMR(CDCl₃) δ : 3.7-3.9(10H, m), 4.1-4.2(2H, m), 5.1-5.3(2H, brs), 7.3-7.4(2H, m), 7.8-7.9(1H, m), 8.3-8.5(1H, brs), 8.9-9.0(1H, brs)

MS m/z : 353(M⁺)

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-ベンゾイルオキシメチルピロリ

ジン-1-イル)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 25)

融点 : 132~135℃

NMR(CDCl₃) δ : 2.0-2.3(4H, m), 3.7-4.0(10H, m), 4.4-4.5(1H, m),
4.6-4.9(2H, m), 7.3-7.7(5H, m), 7.7-7.9(1H, m), 8.0-8.1(2H, m),
8.3-8.7(1H, m), 9.0-9.1(1H, m)

MS m/z : 485(M⁺)

・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-ヒドロキシモルホリノ)-6-モル
ホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物 26)

融点 : 210~214℃

NMR(CDCl₃) δ : 3.7-3.9(12H, brs), 4.0-4.3(2H, m), 5.0-5.2(1H, brs),
7.2-7.4(2H, m), 7.7-7.8(1H, m), 8.3-8.4(1H, m), 8.96(1H, s)

MS m/z : 383(M⁺)

・ 2-(アゼチジン-1-イル)-4-(ベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ
-1,3,5-トリアジン (化合物 30)

融点 : 155~161℃

NMR(CDCl₃) δ : 2.42(2H, quint, J=8Hz), 3.7-4.4(12H, m), 7.3-7.4(2H, m),
7.7-7.8(1H, m), 8.4-8.5(1H, m), 8.97(1H, s)

MS m/z : 337(M⁺)

実施例 2)

2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-(2,3,6-トリメチル
モルホリノ)ピリミジン (化合物 9)

(1) 2,4,6-トリクロロピリミジン 30.5g(167mmol)の DMF 溶液(300ml)を-
5℃に冷却し、炭酸カリウム 40g 及びベンズイミダゾール 17.7g(150mmol)
を加えて 30 分間攪拌した。この反応溶液を更に室温で終夜攪拌した。反応
溶液に水 500ml を加え、析出した結晶を口取した。得られた粗結晶をシリ

カゲルカラムクロマトグラフィーにて精製すると、融点 173℃～175℃の 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジクロロピリミジンを無色結晶として 12.8g (収率：32%) 得た。

(2) 得られた 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジクロロピリミジン 2.08g (7.85mmol) の DMF 溶液 (30ml) を -5℃ に冷却し、無水炭酸カリウム 3.0g (22mmol) 及びモルホリン 0.68g (7.85mmol) を加えて 30 分間攪拌した。この反応溶液を更に室温で終夜攪拌し、減圧下にて濃縮したのち、残渣に塩化メチレンと水を加えて振りまぜた。有機層を分離したのち水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製すると、融点 178℃～181℃の 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-クロロ-6-モルホリノピリミジンを 1.90g (収率：77%) 得た。

(3) 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-クロロ-6-モルホリノピリミジン 318mg (1.0mmol) のジオキサン-水 (4:1) 溶液 (20ml) に、水酸化ナトリウム 172mg (4.3mmol) と 2,3,6-トリメチルモルホリン 170mg (1.3mmol) を加えて 80℃ で 10 時間攪拌した。反応液を減圧下にて濃縮し、得た残渣に酢酸エチルと水を加えて振りまぜ、有機層を分離したのち水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより、題記化合物を無色結晶として 330mg (収率：81%) 得た。

性状：無色結晶

融点：172～175℃

NMR (CDCl₃) δ : 1.2-1.4 (9H, m), 2.8-3.0 (1H, m), 3.6-3.7 (4H, m), 3.8-3.9 (4H, m), 3.9-4.3 (4H, m), 5.44 (1H, s), 7.3-7.4 (2H, m), 7.7-7.9 (1H, m), 8.3-8.4 (1H, m), 8.96 (1H, s)

MS m/z : 408 (M^+)

実施例 2)と同様にして、相当する出発原料から下記化合物を製造した。

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2-メチルアジリジン-1-イル)-6-モルホリノピリミジン (化合物 5)

性状：無色結晶

融点：174～176℃

NMR($CDCl_3$) δ : 1.44(3H, d, $J=6Hz$), 2.19(1H, d, $J=4Hz$), 2.43(1H, d, $J=6Hz$), 2.5-2.6(1H, m), 3.6-3.9(8H, m), 5.92(1H, s), 7.3-7.5(2H, m), 7.8-7.9(1H, m), 8.4-8.5(1H, m), 8.97(1H, s)

MS m/z : 336 (M^+)

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-5-メチルチオ-4,6-ジモルホリノピリミジン (化合物 10)

性状：無色結晶

融点：169～170℃

($CDCl_3$) δ : 2.23(3H, s), 3.7-4.0(16H, m), 7.3-7.5(2H, m), 7.7-7.9(1H, m), 8.3-8.5(1H, m), 8.94(1H, s)

MS m/z : 412 (M^+)

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-5-メチル-4,6-ジモルホリノピリミジン (化合物 11)

性状：無色結晶

融点：211～212℃

($CDCl_3$) δ : 2.15(3H, s), 3.4-3.6(8H, m), 3.8-3.9(8H, m), 7.3-7.5(2H, m), 7.7-7.9(1H, m), 8.3-8.5(1H, m), 8.98(1H, s)

MS m/z : 380 (M^+)

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジ[(S)-2-ヒドロキシメチルピロ

リジン-1-イル]ピリミジン (化合物 12)

性状：無色結晶

融点：130～133℃

(CDCl₃) δ : 1.8-2.2 (8H, m), 3.3-3.6 (4H, m), 3.6-3.9 (4H, m), 4.0-4.3 (2H, m), 4.3-4.6 (2H, m), 5.06 (1H, s), 7.3-7.5 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=7Hz), 8.40 (1H, d, J=7Hz), 8.84 (1H, s)

MS m/z : 394 (M⁺)

・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-5-エトキシカルボニルメチル-4,6-ジ
モルホリノピリミジン (化合物 13)

性状：無色結晶

融点：183～184℃

(CDCl₃) δ : 1.24 (3H, t, J=7Hz), 3.3-3.5 (8H, m), 3.56 (2H, s), 3.8-3.9 (8H, m), 4.17 (2H, q, J=7Hz), 7.3-7.4 (2H, m), 7.8-7.9 (1H, m), 8.4-8.5 (1H, m), 8.99 (1H, s)

MS m/z : 452 (M⁺)

・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-5-カルボキシメチル-4,6-ジモルホリ
ノピリミジン (化合物 14)

性状：無色結晶

融点：278～282℃

(CDCl₃) δ : 3.2-3.4 (8H, m), 3.66 (2H, s), 3.7-3.9 (8H, m), 7.3-7.5 (2H, m), 7.7-7.9 (1H, m), 8.3-8.5 (1H, m), 8.67 (1H, s)

MS m/z : 424 (M⁺)

・ 2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2,3-ジメチルモルホリノ)-
5-メチルチオ-6-モルホリノピリミジン (化合物 15)

性状：無色結晶

融点 : 78~80℃

(CDCl₃) δ : 1.20 (3H, d, J=7Hz), 1.29 (3H, d, J=7Hz), 2.22 (3H, s),
3.4-3.6 (1H, m), 3.7-4.1 (12H, m), 4.3-4.5 (1H, m), 7.3-7.5 (2H, m),
7.8-7.9 (1H, m), 8.3-8.5 (1H, m), 8.93 (1H, s)

MS m/z : 440 (M⁺)

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-5-メトキシ-4,6-ジモルホリノピリミ
ジン (化合物 16)

性状 : 無色結晶

融点 : 158~159℃

(CDCl₃) δ : 3.65 (3H, s), 3.7-3.8 (8H, m), 3.8-3.9 (8H, m), 7.3-7.5 (2H,
m), 7.7-7.9 (1H, m), 8.3-8.5 (1H, m), 8.89 (1H, s)

MS m/z : 396 (M⁺)

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,5-メタノモルホリノ)-6-モルホ
リノピリミジン (化合物 27)

融点 : 212~214℃

NMR (CDCl₃) δ : 1.9-2.1 (2H, m), 3.4-4.0 (13H, m), 4.76 (1H, s), 5.22 (1H,
s), 7.2-7.4 (2H, m), 7.81 (1H, d, J=6Hz), 8.42 (1H, d, J=6Hz), 8.98 (1H,
s)

MS m/z : 378 (M⁺)

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-(パーヒドロ-1,4-オ
キサゼピン-4-イル)ピリミジン (化合物 28)

融点 : 174~176℃

NMR (CDCl₃) δ : 2.0-2.1 (2H, m), 3.6-3.9 (16H, m), 5.39 (1H, s), 7.3-7.4 (2H,
m), 7.8-7.9 (1H, m), 8.3-8.5 (1H, m), 8.96 (1H, s)

MS m/z : 380 (M⁺)

・2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-(パーヒドロ-2-メチル-1,4-オキサゼピン-4-イル)ピリミジン (化合物 29)

融点：110～115℃

NMR(CDCI₃) δ : 1.2-1.3(3H, m), 2.0-2.2(2H, m), 3.0-3.1(1H, m), 3.6-4.1(14H, m), 5.39(1H, s), 7.2-7.3(2H, m), 7.8-7.9(1H, m), 8.3-8.4(1H, m), 8.96(1H, s)

MS m/z : 394(M⁺)

実施例 3)

2-[2-(3-アミノプロピル)モルホリノ]-4-(ベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン塩酸塩 (化合物 17)

2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-4-[2-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノプロピル)モルホリノ]-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン 260mg(0.5mmol)を、4N 塩酸ジオキササン溶液 2 ml 中、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去した後、エーテルを 5 ml 加え、析出した結晶を口取しエーテル 10ml で洗浄し、題記化合物を無色結晶として 200mg (収率：95%) 得た。

性状：無色結晶

融点：165～170℃

(D₂O) δ : 1.4-1.8(6H, m), 2.4-4.8(15H, m), 7.2-7.4(2H, m), 7.5-7.6(1H, m), 7.8-8.0(1H, m), 9.07(1H, s)

MS m/z : 425[M+1]⁺

実施例 3)と同様にして、相当する出発原料から下記化合物を製造した。

・2-[2-(4-アミノブチル)モルホリノ]-4-(ベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン塩酸塩 (化合物 18)

性状：無色結晶

融点：142～148℃

(D₂O) δ : 1.5-1.8 (6H, m), 2.6-4.5 (17H, m), 7.3-7.7 (3H, m), 7.9-8.1 (1H, m), 9.28 (1H, s)

MS m/z : 439 [M+1]⁺

・ 4-[2-(4-アミノブチル)モルホリノ]-2-(ベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノピリミジン塩酸塩 (化合物 19)

性状 : 無色結晶

融点 : 200~208℃

(D₂O) δ : 1.4-1.9 (6H, m), 2.6-4.1 (17H, m), 5.41 (1H, s), 7.4-7.6 (2H, m), 7.7-7.8 (1H, m), 8.0-8.1 (1H, m), 9.43 (1H, s)

MS m/z : 438 [M+1]⁺

・ 2-(2-アミノメチル-5,6-ジメチルモルホリノ)-4-(ベンズイミダゾール-1-イル)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン塩酸塩 (化合物 20)

性状 : 無色結晶

融点 : 173~175℃

(D₂O) δ : 1.15 (6H, t, J=6Hz), 2.8-2.9 (1H, m), 3.0-3.1 (1H, m), 3.3-3.5 (1H, m), 3.5-3.7 (9H, m), 3.9-4.2 (3H, m), 7.2-7.4 (2H, m), 7.4-7.6 (1H, m), 7.8-8.0 (1H, m), 9.02 (1H, s)

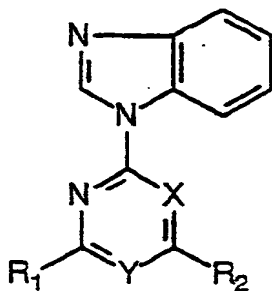
MS m/z : 425 [M+1]⁺

産業上の利用可能性

本発明の化合物は、アロマテース阻害作用なしに従来の s-トリアジン誘導体、ピリミジン誘導体と比べて明らかに強い抗腫瘍作用を有し、固形癌の治療に応用できる。

請 求 の 範 囲

1. 一般式 (I)



〔式中、X、Yはいずれも窒素原子、或いはいずれか一方が窒素原子で他方がC-R₃ (R₃は水素原子、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオ、カルボキシC₁-C₆アルキル又はC₁-C₆アルコキシカルボニルC₁-C₆アルキル)を表し、

R₁はモルホリノ又はピロリジニル (ヒドロキシC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキルで1～2置換されていてもよい)、

R₂はモルホリノ (3～4のC₁-C₆アルキル、水酸基又はアミノC₁-C₆アルキルで置換されていてもよく或いはメチレンで架橋されていてもよい)、チオモルホリノ (メチレンで架橋されていてもよい)、ピロリジニル (C₁-C₆アルキル、ヒドロキシC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシカルボニル、C₁-C₆アルキルカルボニルオキシ又はベンゾイルオキシで置換されていてもよい)、アジリジニル (C₁-C₆アルキルで置換されていてもよい)、ピペラジニル (モルホリノカルボニルで置換されている)、アゼチジニル、オキサゾリジニル又はパーヒドロオキサゼピニル (C₁-C₆アルキルで置換されていてもよい)を表す。

ただし、R₁、R₂がいずれも無置換のモルホリノの場合は、YがC-R₃であり、R₃がC₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオ、カルボキシC₁-C₆アルキル又はC₁-C₆アルコキシカルボニルC₁-C₆アル

キルである。]

で示される s-トリアジン又はピリミジンにベンズイミダゾールが置換した複素環式化合物又はその薬学的に許容される塩。

2. X、Yのいずれか一方が窒素原子である請求項1記載の化合物。
3. X、Yのいずれか一方が窒素原子で、 R_1 がモルホリノである請求項1記載の化合物。
4. X、Yのいずれか一方が窒素原子、 R_1 がモルホリノで、 R_2 がメチルが3置換したモルホリノである請求項1記載の化合物。
5. X、Yのいずれか一方が窒素原子、 R_1 がモルホリノで、 R_2 がメチルで置換されていてもよいパーヒドロオキサゼピニルである請求項1記載の化合物。
6. X、Yがいずれも窒素原子である請求項1記載の化合物。
7. X、Yがいずれも窒素原子で、 R_1 がモルホリノである請求項1記載の化合物。
8. X、Yがいずれも窒素原子、 R_1 がモルホリノで、 R_2 がメチルが3～4置換したモルホリノである請求項1記載の化合物。
9. X、Yがいずれも窒素原子、 R_1 がモルホリノで、 R_2 がメチルで置換されていてもよいパーヒドロオキサゼピニルである請求項1記載の化合物。
10. 請求項1～9記載の少なくとも1つの化合物からなる抗腫瘍剤。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/00348

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D403/04, 14, 413/14, A61K31/5377, 541, 553, A61P 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D403/04, 14, 413/14, A61K31/5377, 541, 553, A61P 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 99/05138, A1 (Zenyaku Kogyo K.K.), 04 February, 1999 (04.02.99) & AU, 9883575, A	1-4, 6-8, 10
A	WO, 96/10024, A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 April, 1996 (04.04.96) & JP, 9-48776, A & NO, 9701384, A & EP, 784055, A1 & FI, 9701227, A & TW, 312694, A & KR, 97706275, A & US, 5852019, A	1-10
A	EP, 640599, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 01 March, 1995 (04.40.95), & CA, 2130878, A & JP, 7-89958, A & TW, 273548, A & CN, 1109055, A	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 March, 2000 (27.03.00)Date of mailing of the international search report
04 April, 2000 (04.04.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/00348

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D403/04, 14, 413/14, A61K31/5377, 541, 553, A61P 35/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D403/04, 14, 413/14, A61K31/5377, 541, 553, A61P 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 99/05138, A1 (全薬工業株式会社), 4. 2月. 1999 (04. 02. 99) & AU, 9883575, A	1-4, 6-8, 10
A	WO, 96/10024, A1 (第一製薬株式会社), 4. 4月. 1996 (04. 04. 96) & JP, 9-48776, A & NO, 9701384, A & EP, 784055, A1 & FI, 9701227, A & TW, 312694, A & KR, 97706275, A & US, 5852019, A	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

27. 03. 00

国際調査報告の発送日

04.04.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP, 640599, A1 (小野薬品工業株式会社), 1. 3月. 1995 (01. 03. 95) & CA, 2130878, A & JP, 7-89958, A & TW, 273548, A & CN, 1109055, A	1-10

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)